

# 合成トリプシンインヒビター Camostat mesilate のエチオニン腓障害ラットに対する腓栄養効果に関する研究

著者	大石 高治
発行年	1989-09-28
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/1755">http://hdl.handle.net/10422/1755</a>

ふりがな 氏名・(本籍)	おお いし たか はる 大 石 高 治 (島根県)
学 位 の 種 類	医学博士
学 位 記 番 号	論医博第57号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与年月日	平成元年9月28日
学位論文題目	合成トリブシンインヒビターCamostat mesilate のエチオニン膵障 害ラットに対する膵栄養効果に関する研究

審 査 委 員	主査 教授	繁 田 幸 男
	副査 教授	細 田 四 郎
	副査 教授	上 田 潔

## 論 文 内 容 要 旨

### 〔目 的〕

慢性膵炎の実験モデルの一つとしてエチオニン膵障害ラットを作成し、合成トリブシンインヒビター (TI) の一つである Camostat mesilate (CM) の障害膵に対する膵栄養効果を形態学的、生化学的および機能的に検討した。また、門脈血漿中 CCK およびセクレチン濃度の変化を経日的に測定し、CM の作用機序を検討した。

### 〔方 法〕

#### (1) 実験動物

内藤および永田らの方法に準じて6週間、2～3日/週、DL-エチオニン60mg/100gを腹腔内投与し作成したエチオニン膵障害ラットに、生食水10ml/kg/日、CM100mg/kg/日を、胃ゾンデにて2週間投与し、CM(-)および(+)群を作成し、正常対照群を含めた3群を以下の方法で比較した。

#### (2) 生化学的および機能的検討

膵蛋白量 (Lowry 法)、DNA (Schmidt-Thannhauser-Schneider 法で分離、Burton 法で定量) は、それぞれ膵全体の含量であらわした。光顕 (H-E、Azan 染色) および電顕 (酢酸ウラニル・クエン酸鉛2重染色) により観察し、電顕によるチモーゲン顆粒の計測には、IBAS 1 VIDEO PLAN を用いた。

#### (3) 機能的検討

絶食ラットの十二指腸乳頭からポリエチレンチューブを挿入した後、パングレオザイミンおよ

びセクレチン静注 (20 Harper 単位/kg/h) 刺激前後の膵液の液量、アミラーゼ濃度、重炭酸塩濃度、および蛋白濃度を測定 (P-S テスト) した。また、Williams らの方法による単離膵腺房を用い、0 ~ 100mg/ml のセルレイン刺激に対する蛋白および DNA あたりのアミラーゼ放出量とその頂値を測定した。

#### (4) 門脈血漿中 CCK、セクレチン濃度 (経日的変化)

16時間絶食ラットより採血し、測定は、それぞれ OAL-656 および  $^{125}\text{I}$ -Bolton Hunter CCK-33、セクレチンキット「第一」を用いた。

#### 〔結 果〕

エチオニン膵障害ラットにおける CM 経口投与の影響は、以下のごとくであった。

1. 膵湿重量は増加した。これは、膵腺房細胞の肥大と増生によるものであった。
2. 膵腺房細胞内のチモーゲン顆粒の増大と数の増加を認めた。
3. P-S テストにおいて液量、総アミラーゼ排出量および蛋白濃度で増加を認めた。
4. 単離膵腺房を用いた検討で、セルレイン刺激によるアミラーゼ放出の増加が認められた。また、セルレイン刺激に対する Dose-Response Curve は、正常群に比して約 3 倍高濃度の方向に shift した。
5. 門脈血漿中 CCK 濃度は、エチオニン膵障害で高値を示した。なお、CM 投与 1 日目では有意に高値を示したが、以後経日的に低下し CM 非投与群との間に有意差を認めなかった。門脈血漿中セクレチン濃度は、両群間に有意差を認めなかった。

#### 〔考 察〕

TI を正常ラットに経口投与することにより膵腺房細胞の肥大および増生を来す、いわゆる膵栄養効果の機序として、トリプシン活性の阻害から、膵外分泌の negative feedback 機構が遮断されることにより、CCK 等の消化管ホルモンの分泌が亢進し、その結果、膵栄養効果が生ずるとの報告がある。

本実験から、エチオニン膵障害に対する CM の投与効果をみると、腺房細胞は増生を来すとともに、細胞 1 個 1 個が肥大し酵素放出能も増大し、膵全体として外分泌機能が改善されたことを示している。すなわち、正常ラットの膵臓と同様に、障害膵 (エチオニン膵障害) においても CM は栄養効果を示し、その結果、膵外分泌機能の改善が明らかにされた。

エチオニン膵障害群では、腸管内のトリプシンの活性は低下し、膵外分泌の negative feedback 機構が遮断されることにより、血漿 CCK は高値を示したと考えられる。また、CM 投与群の血漿 CCK は、CM 非投与群に比して 24 時間後は高値を示したが、その後はセクレチンと同様両群に差を認めなかった。障害膵の CM による栄養効果は、CM 投与早期の CCK の高値に合わせ、経時的な CCK 値の変動を観察した報告および CCK 受容体拮抗物質を用いた報告から、正常ラット膵におけるのと同様に CCK によると考えられた。

## 〔結 論〕

CMはラット障害膵に対しても栄養効果を認めた。これは、正常ラット膵におけるのと同様にCCKによると考えられた。

## 学位論文審査の結果の要旨

トリプシンインヒビター(TI)を正常ラットに経口投与すると膵に栄養効果をきたすことが知られている。その機序として、腸管内のトリプシン活性の阻害によって膵外分泌の negative feedback 機構が遮断され、このとき起こるCCK等の消化管ホルモンの分泌亢進が膵に栄養効果をあらわすものと考えられている。この効果の臨床応用への一段階として、ヒト慢性膵炎と類似の障害膵におけるTIの効果とその機序を検討する必要があるが、これまでその報告はなかった。

そこで、エチオニン膵障害ラットを作成し、合成TIの一つであるCamostat mesilate(CM)の障害膵に対する効果を形態学的、生化学的および機能的に検討した。CM投与によりエチオニン膵障害の膵腺房細胞は増生するとともに腺膵房細胞の肥大を来し、酸素放出能も増大し、膵全体として外分泌機能が改善された。すなわち、障害膵においてCMは栄養効果を示し、その結果、膵外分泌機能の改善が明らかにされた。

エチオニン膵障害ラットでは、膵外分泌の negative feedback 機構を形成するトリプシン活性を阻害することにより血漿CCKは高値を示したと考えられる。また、CM投与群の血漿CCKは、CM非投与群に比して24時間後は高値を示した。エチオニン膵障害のCMによる栄養効果は、CM投与早期のCCKの高値に合わせ、経時的なCCK値の変動を観察した報告およびCCK受容体拮抗物質を用いた報告から、CCKによると考えられた。

CMは現在慢性再発性膵炎における急性増悪をあらわす症状としての腹痛や高アミラーゼ血症の治療薬として用いられている。しかし、CMに障害膵細胞に対する栄養効果を示す可能性が存在することは、膵外分泌組織の萎縮と間質線維化に代表される慢性膵炎の組織学的変化の改善に新しい途を示唆したものである。

以上より、この論文は慢性膵炎の治療におけるTIの有用性を実験的に証明したもので、すぐれた医学博士の学位論文であることを認める。